

AK

**INTRA-ARTICULAR INJECTION PREPARATION FOR TREATING ARTICULAR DISEASE****Publication number:** JP11222425**Publication date:** 1999-08-17**Inventor:** SUZUKI MAKOTO; ISHIGAKI KENJI; OKADA MINORU;  
ONO KENJI; KASAI SHUICHI; IMAMORI KATSUMI**Applicant:** SS PHARMACEUTICAL CO**Classification:**

**- international:** A61K9/08; A61K9/107; A61K9/50; A61K31/00;  
A61K31/715; A61K31/716; A61K31/718; A61K31/765;  
A61K31/78; A61K47/30; A61P19/00; A61P19/02;  
A61P29/00; A61K9/08; A61K9/107; A61K9/50;  
A61K31/00; A61K31/715; A61K31/716; A61K31/74;  
A61K47/30; A61P19/00; A61P29/00; (IPC1-7):  
A61K9/50; A61K9/08; A61K9/107; A61K31/00;  
A61K31/715; A61K31/73; A61K31/765; A61K31/78;  
A61K47/30

**- European:****Application number:** JP19980293385 19981015**Priority number(s):** JP19980293385 19981015; JP19970294009 19971027**Report a data error here****Abstract of JP11222425**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject pharmaceutical preparation that can increase the concentration of the medicine at the target site with suppression of systemic side effect and retain the medicinal effect for a long period of time to alleviate the burden of the patients by constituting the preparation with microcapsules containing a specific polymer and the pharmaceutical(s). **SOLUTION:** The objective preparation is obtained by mixing (A) an in vivo degradable and biocompatible polymer with (B) pharmaceutical(s) and converting the mixture to microcapsules preferably with a particle size of 5-530  $\mu\text{m}$  on the average. This microcapsule is a particle prepared by coating the surface of the component B with the component A or a particle in which the component B is dispersed in a dissolved state or crystalline state in the carrier of the component A. The contents of these components in the preparation are 20-99 wt.% (A) and 1-80 wt.% (B), respectively. The component A is, for example, a homopolymer or copolymer of lactic acid, glycolic acid, amino acids and the like. The component B is steroidal preparations, antirheumatic agents, immunosuppressive agents and the like.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

AK

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-222425

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月17日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I		
A 6 1 K 9/50		A 6 1 K 9/50		A
9/08		9/08		F
9/107		9/107		F
31/00	6 1 9	31/00	6 1 9 A	
	6 2 9		6 2 9 A	
審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 12 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平10-293385	(71) 出願人	000102496 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
(22) 出願日	平成10年(1998)10月15日	(72) 発明者	鈴木 真 千葉県佐倉市井野1399-26
(31) 優先権主張番号	特願平9-294009	(72) 発明者	石垣 賢二 千葉県千葉市花見川区作新台4-14-20-302
(32) 優先日	平9(1997)10月27日	(72) 発明者	岡田 実 千葉県印西市木下東4-7-20
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	小野 研二 千葉県佐倉市八幡台1-7-21
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外4名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 関節疾患治療用関節内投与製剤

(57) 【要約】

【課題】 関節部位に直接適用することにより、標的部  
位での薬剤濃度を高め、全身的な副作用の発生を抑え、  
さらに長期間にわたり薬効を維持して患者の負担を軽減  
することができる関節疾患治療用の投与製剤の提供。

【解決手段】 生体内分解性及び生体内適合性を有する  
高分子並びに薬物を含有するマイクロカプセルよりなる  
関節疾患治療用関節内投与製剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 生体内分解性及び生体内適合性を有する高分子並びに薬物を含有するマイクロカプセルよりなる関節内投与製剤。

【請求項2】 マイクロカプセルの平均粒径が5～530 $\mu$ mである請求項1記載の関節内投与製剤。

【請求項3】 生体内分解性及び生体内適合性を有する高分子が、乳酸、グリコール酸、カプロラクトン、バレロラクトン、ブチロラクトン、アミノ酸、アルキルシアノアクリレート及びヒドロキシブチレートからなる群より選ばれる1種または2種以上のモノマーのホモポリマーまたはコポリマー；アルブミン；ゼラチン；デンプン；カゼイン；並びにキトサンからなる群より選ばれる1種または2種以上である請求項1または2記載の関節内投与製剤。

【請求項4】 生体内分解性及び生体内適合性を有する高分子が、乳酸、グリコール酸、カプロラクトン、バレロラクトン、ブチロラクトン、アミノ酸、アルキルシアノアクリレート及びヒドロキシブチレートからなる群より選ばれる1種または2種以上のモノマーのホモポリマーまたはコポリマー；並びにデンプンからなる群より選ばれる1種または2種以上である請求項1または2記載の関節内投与製剤。

【請求項5】 薬物がステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、関節機能改善剤である請求項1～4のいずれか1項記載の関節内投与製剤。

【請求項6】 薬物が、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ハロプレドン、ベクロメタゾン、デプロドン、ジクロフェナク、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、アスピリン、ジフルニサル、フルフェナム酸、フロクタフェニン、トルフェナム酸、スリンダク、フェンブフェン、サリチル酸、アセメタシン、プログルメタシン、ナブメトン、プロチジン酸、チアプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェン アキセチル、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、メロキシカム、D-ペニシラミン、ブシラミン、金チオリンゴ酸、オーラノフィン、ロベンザリット、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、シクロフォスファミド、アザチオプリン、ミゾリビン、シクロスポリン、ヒアルロン酸及びこれらの塩からなる群より選ばれる1種または2種以上である請求項1～5のいずれか1項記載の関節内投与製剤。

【請求項7】 薬物の含有率が1～80重量%である請求項1～6のいずれか1項記載の関節内投与製剤。

【請求項8】 投与剤型が注射剤である請求項1～7のいずれか1項記載の関節内投与製剤。

【請求項9】 ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸及びこれらの塩から選ばれる1種または2種以上を含有するマイクロカプセル用分散媒に懸濁して使用されるものである請求項8記載の関節内投与製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は関節疾患治療用関節内投与製剤、さらに詳しくは、関節内の滑膜またはその周辺組織に取り込まれ、長期間にわたって薬物を徐々に放出する、マイクロカプセル型の関節疾患治療用関節内投与製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】現在、関節炎、関節リウマチ等の関節疾患の治療剤としては、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、抗リウマチ剤、関節機能改善剤等があり、これらは一般にカプセル剤、錠剤、散剤または注射剤等の剤型で用いられている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記カプセル剤、錠剤、及び散剤は経口投与するものであるため、薬剤が関節部位に到達するのに時間を要し、また関節部位に移行する薬剤量が少ないため、薬効を発揮するのに多くの量を投与する必要があり、そのため全身的な副作用の問題も指摘されている。また注射剤は関節部位に直接適用されるため、関節部位での薬剤濃度を高めることができるが、一般に関節部位からの消失が速いため長期間（例えば1日～数か月程度）にわたる薬効を期待することはできない。薬効を維持するため注射の頻度を増大させると患者に大きな負担や苦痛を課すこととなり好ましくない。

【0004】したがって本発明は、関節部位に直接適用することにより、標的部位での薬剤濃度を高め、全身的な副作用の発生を抑え、さらに長期間にわたり薬効を維持して患者の負担を軽減することができる関節疾患治療用の投与製剤を提供することを目的とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、生体内分解性及び生体内適合性を有する高分子と薬物とを含有するマイクロカプセルよりなる製剤を関節内に投与することにより、関節内の標的部位における薬物濃度が増大し、全身的な副作用の発生を抑えることができ、さらに薬物は製剤から徐々に放出されるため、長期間にわたり薬効を維持することができることを見出し、本発明を完成させた。

【0006】すなわち本発明は、生体内分解性及び生体内適合性を有する高分子並びに薬物を配合したマイクロカプセルよりなる関節疾患治療用関節内投与製剤を提供するものである。

## 【0007】

【発明の実施の形態】本発明においてマイクロカプセル

とは、生体内で比較的容易に分解し（生体内分解性）、かつ生体に悪影響を及ぼさない（生体内適合性）高分子で薬物の表面を被覆した粒子、またはかかる高分子の担体（polymer matrix）に薬物を溶解状態もしくは微結晶として分散させた粒子である。

【0008】生体内分解性及び生体内適合性を有する高分子としては、例えば乳酸、グリコール酸、カプロラクトン、バレロラクトン、ブチロラクトン、アミノ酸、アルキルシアノアクリレート及びヒドロキシブチレートからなる群より選ばれる1種または2種以上のモノマーのホモポリマーまたはコポリマー；アルブミン、ゼラチン；デンブ；カゼイン；並びにキトサンからなる群より選ばれる1種または2種以上が挙げられる。このうち乳酸、グリコール酸、カプロラクトン、バレロラクトン、ブチロラクトン、アミノ酸、アルキルシアノアクリレート及びヒドロキシブチレートからなる群より選ばれる1種または2種以上のモノマーのホモポリマーまたはコポリマー；並びにデンブから選ばれる1種または2種以上が特に好ましい。上記高分子は、生体内分解性及び生体内適合性を有するとともに、薬物を被覆または溶解もしくは分散させることが容易であり、また関節内での薬物の放出速度のコントロールが容易であるため好ましい。これらのうち、非酵素的に加水分解される乳酸、グリコール酸、カプロラクトン、バレロラクトン及びブチロラクトンからなる群より選ばれる1種または2種以上のモノマーのホモポリマーまたはコポリマーがより好ましく、ポリ乳酸及び乳酸-グリコール酸コポリマーが特に好ましい。ポリ乳酸または乳酸-グリコール酸コポリマーにおける乳酸とグリコール酸とのモル比は、100/0～50/50であることが最も好ましい。

【0009】またかかる高分子の分子量を調整することにより、関節部位での薬物の放出速度を調節することができる。かかる高分子の分子量（重量平均分子量）は、薬物を放出する期間にもよるが、10000～245000であることが好ましく、10000～58000であることが特に好ましい。またかかる高分子の関節疾患治療用関節内投与製剤中の配合量は、20～99重量％、特に80～99重量％であることが好ましい。

【0010】本発明に用いる薬物は、一般に関節疾患の治療剤として用いられているものであれば特に制限はなく、例えばステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、関節機能改善剤、またはインターロイキン産生抑制剤等を挙げることができる。より具体的には、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ハロプレドン、ベクロメタゾン、デブロン、ジクロフェナク、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、アスピリン、ジフルニサル、フルフェナム酸、フロクタフェニン、トルフェナム酸、スリンダク、フェンブフェン、サリチル酸、ア

セメタシン、プログルメタシン、ナブメトン、プロチジン酸、チアプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェン アキセチル、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、メロキシカム、D-ベンシラミン、ブシラミン、金チオリンゴ酸、オーラノフィン、ロベンザリット、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、シクロフォスファミド、アザチオプリン、ミゾリビン、シクロスポリン、ヒアルロン酸及びこれらの塩等を挙げることができ、これらを1種または2種以上用いることができる。

【0011】薬物を懸濁系で用いる場合には、薬物の平均粒径は、0.1～10 $\mu$ mであることが好ましい。0.1～10 $\mu$ mであれば、関節内での薬物の放出速度を容易にコントロールすることができる。また薬物は溶解系で用いる場合には、薬物を水系または有機溶媒系の溶媒に溶解させればよい。薬物が常温で液状であってもマイクロカプセル化することができる。

【0012】本発明の関節疾患治療用関節内投与製剤中の、かかる薬物の含有率は、1～80重量％であることが好ましく、1～60重量％であることがさらに好ましく、1～20重量％であることが特に好ましい。1～80重量％であれば、薬物の放出速度を容易に調節でき、薬効を長期間維持することができる。

【0013】本発明の関節疾患治療用関節内投与製剤は、関節内の滑膜またはその周辺組織に付着または取り込まれることが必要であり、薬物の性質や効力によっても異なるが粒径が大きくなると滑膜及びその周辺組織への取り込み量が低下し、さらに粒子径が小さすぎると放出速度の調節が困難なため、平均粒径が5～530 $\mu$ mであることが好ましく、5～260 $\mu$ mであることがさらに好ましい。さらに関節内への取り込み量を増大させるために、平均粒径を20～123 $\mu$ mとすることが特に好ましく、20～58 $\mu$ mとすることがさらに好ましい。

【0014】本発明のマイクロカプセルよりなる関節疾患治療用関節内投与製剤の調製方法としては特に制限されず、目的とする関節疾患治療用関節内投与製剤の性質に応じて液中乾燥法、溶媒抽出法、相分離法、気中懸濁被覆法、スプレードライ法、液中硬化被覆法、界面重合法等を用いることができる。具体的には例えば次の方法により製造することができる。まず高分子を溶剤に溶解する。これに薬物を添加して溶解または懸濁させる。このとき薬物は水溶液または有機溶媒溶液として添加してもよい。上記で得られた溶液または懸濁液を必要に応じて界面活性剤や保護コロイドを含む水溶液に入れ攪拌等することによりエマルジョンとする。次いでエマルジョン中の溶剤を揮散させ、適宜攪拌、濾取、乾燥、篩過等することにより、マイクロカプセルよりなる関節疾患治療用関節内投与製剤を得ることができる。なお本発明の関

節疾患治療用関節内投与製剤は無菌状態のものを製造することもできる。すなわち、無菌状態の原料及び滅菌した器具を用い、滅菌処理した部屋で調製することにより、無菌的に製造することができる。また非滅菌で調製した製剤であっても紫外線等の照射により滅菌することにより、無菌状態の製剤を得ることができる。

【0015】本発明の関節疾患治療用関節内投与製剤は、特に注射剤として用いることが好ましい。注射剤として用いる場合、関節疾患治療用関節内投与製剤をマイクロカプセル用分散媒に懸濁させ投与することができる。マイクロカプセル用分散媒としては注射用水が用いられるが、必要に応じて懸濁化剤、安定剤、緩衝剤、保存剤、増粘剤、等張化剤等を添加することもできる。特に好ましくはヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸及びこれらの塩から選ばれる1種または2種以上を含有するマイクロカプセル用分散媒が用いられる。この場合、投与により生ずる関節への刺激を最小限におさえることができる。

【0016】

【実施例】次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものでは

ない。

【0017】実施例1～5

粒径の異なるプロピオン酸ベクロメタゾン含有マイクロカプセルの調製

乳酸-グリコール酸コポリマー(PLGA:組成比50/50(モル比)、重量平均分子量57600)4.5gを塩化メチレン40.5gに溶解して10%溶液とした。この溶液にプロピオン酸ベクロメタゾン0.5gを添加し溶解した。この液を予め調製した0.5%ポリビニルアルコール水溶液100g中に添加し、1分間プロペラで攪拌してO/W型エマルションを形成した。このエマルションを0.5%ポリビニルアルコール水溶液300gに攪拌しながら添加し、エマルション中の塩化メチレンを揮散してマイクロカプセル化を行った。37℃で120分間攪拌後、濾取、減圧乾燥、篩過した。このときの攪拌条件を適宜変化させることにより、表1に示す薬物含有率及び粒径を有するプロピオン酸ベクロメタゾン含有マイクロカプセルを得た。

【0018】

【表1】

	薬物含有率 (%)	最小粒径 ( $\mu\text{m}$ )	最大粒径 ( $\mu\text{m}$ )	平均粒径 ( $\mu\text{m}$ )
実施例1	10.2	3.9	42.6	20.7
実施例2	9.3	18.3	120.2	57.5
実施例3	9.0	42.6	225.6	122.7
実施例4	8.8	168.4	351.0	261.4
実施例5	8.8	442.2	612.3	530.6

【0019】試験例1

粒径の異なるプロピオン酸ベクロメタゾン含有マイクロカプセルの薬物動態試験

実施例1～5で得られたマイクロカプセルを注射用分散媒(注射用水、等張化剤、懸濁化剤等)に懸濁し、これをウサギ膝関節内にプロピオン酸ベクロメタゾンとして1mg注射投与した。また対照としてプロピオン酸ベクロメタゾン原末(平均粒径0.38 $\mu\text{m}$ )を上記注射用分散媒に懸濁し、上記と同様に注射投与した。投与後1日後及び8日後の滑膜及び周辺組織中のプロピオン酸ベクロメタゾン量を測定した。その結果を図1に示す。投与1日後では、原末を用いた場合(対照)はプロピオン酸ベクロメタゾンは滑膜及びその周辺組織中にほとんど移行しなかった。一方、実施例1～4では対照に比べ移行量が多かった。また投与8日後では実施例1～5で対照に比べ移行量が多く、特に実施例1～3で多くの量が滑膜またはその周辺組織に残存していることが確認された。

【0020】実施例6(スプレードライ法によるプレドニゾロン含有マイクロカプセルの調製)

PLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量124000)2.5gとプレドニゾロン0.278gを塩化メチレン347.2gに溶解させ、この溶液を噴霧造粒装置(ヤマトミニスプレーMODEL DL-21)によりスプレーし、マイクロカプセルを得た。このマイクロカプセル中のプレドニゾロン含量は10.1%であり、平均粒径は5.61 $\mu\text{m}$ であった。

【0021】試験例2(プレドニゾロン含有マイクロカプセルの放出試験)

実施例6から得られたプレドニゾロン含有のマイクロカプセル(プレドニゾロンとして0.5mg相当量)及びプレドニゾロン原末0.5mgを、pH6.8のリン酸緩衝液10ml中に入れ経時的な溶出量を測定した。その結果を図2に示す。その結果から、プレドニゾロン原末と比較してプレドニゾロン含有マイクロカプセルからのプレドニゾロンの放出は遅れていることが認められる。

【0022】実施例7～13

含有率の異なるリン酸デキサメタゾンナトリウム含有マイクロカプセルの調製

原料を表2に示す配合割合で使用してリン酸デキサメ

ゾンナトリウム含有マイクロカプセルを調製した。すなわち、PLGA（組成比50/50（モル比）、重量平均分子量57600）を塩化メチレンに溶解して20%溶液とした。この溶液にリン酸デキサメタゾンナトリウム（DXNa：平均粒径2.50 $\mu$ m）を添加して懸濁した。この懸濁液を予め調製した1.57%ポリビニルアルコール、27.0%塩化カルシウム水溶液38.2gに添加し、1分間プロペラで攪拌してO/W型エマル

ションを形成した。これらのエマルションを3.3lの精製水に攪拌しながら添加し、エマルション中の塩化メチレンを抽出して揮散し、マイクロカプセル化を行った。30分間攪拌後、45~250 $\mu$ mで篩過し、減圧乾燥することにより、表2に示すDXNa含有率のマイクロカプセルを得た。

【0023】

【表2】

	PLGA量 (g)	塩化メチレン量 (g)	DXNa量 (g)	DXNa含有率 (%)
実施例7	4.87	19.48	0.13	1.1
実施例8	4.75	19.00	0.25	3.8
実施例9	4.50	18.00	0.5	9.3
実施例10	4.00	16.00	1.0	17.0
実施例11	3.00	12.00	2.0	27.3
実施例12	2.00	8.00	3.0	46.6
実施例13	1.00	4.00	4.0	77.8

【0024】実施例14~18

分子量の異なるPLGAを含有するDXNa含有マイクロカプセルの調製

表3に示す重量平均分子量のPLGA（組成比50/50（モル比））4.75gを塩化メチレン42.75gに溶解して10%溶液とした。この溶液にDXNa0.25gを添加して懸濁した。この懸濁液を予め調製した1.57%ポリビニルアルコール、27.0%塩化カルシウム水溶液76.4gに添加し、1分間プロペラで攪拌してO/W型エマルションを形成した。このエマルションを6.6lの精製水に攪拌しながら添加し、以下実施例7~13と同様にして表3に示すDXNa含有率（W/W%）及び平均粒径を有するDXNa含有マイクロカプセルを得た。

【0025】

【表3】

	分子量	平均粒径 ( $\mu$ m)	DXNa含有率 (%)
実施例14	10000	102.5	3.3
実施例15	57600	76.6	4.4
実施例16	124000	94.6	4.4
実施例17	157000	120.6	3.7
実施例18	245000	109.9	4.1

【0026】実施例19~21

組成比の異なるPLGAを含有するDXNa含有マイクロカプセルの調製

表4に示す組成比（モル比）を有するPLGA（重量平均分子量約100000）4.75gを塩化メチレン42.75gに溶解して10%溶液とした。この溶液にDXNa0.25gを添加して懸濁した。以下実施例14~18と同様の操作を行い、表4に示す含有率（W/W%）及び平均粒径を有するDXNa含有マイクロカプセルを得た。

【0027】

【表4】

	組成比 (乳酸/グリコール酸)	平均粒径 ( $\mu$ m)	DXNa含有率 (%)
実施例19	50/50	80.5	4.2
実施例20	75/25	102.5	4.6
実施例21	100/0	98.6	4.2

## 【0028】試験例3

## DXNa含有マイクロカプセルの放出試験

実施例8、9、10、14、15、19及び21で得られたDXNa含有マイクロカプセル(DXNaとして2mgに相当)をpH7.5のリン酸緩衝液10mlに添加し、経時的な溶出量を測定した。結果を図3、図4及び図5に示す。図3～図5より、水系の液中乾燥法によるマイクロカプセル中の薬物の含有率、PLGAの分子量及び組成比を変更すれば、薬物の放出速度を調整することが可能であることが確認された。

## 【0029】試験例4

## DXNa含有マイクロカプセルの薬物動態試験

実施例8で得られたDXNa含有マイクロカプセル(平均粒径70.8 $\mu$ m)を試験例1と同じ注射用分散媒に懸濁し、ウサギ膝関節内に投与して(デキサメタゾンとして9mg)、滑膜及び周辺組織中のDXNaの量を測定した。また対照として市販の注射剤(水溶液、デキサメタゾンとして3mg)を投与した。結果を図6に示す。市販の注射剤を用いた場合は滑膜及びその周辺組織にDXNaの存在が認められなかった。一方実施例8のDXNa含有マイクロカプセルは長期間にわたりDXNaが存在しており、DXNa含有マイクロカプセルは関節内投

与により、滑膜またはその周辺組織に付着または取り込まれ、長期間にわたってDXNaが放出、残存することが確認された。

## 【0030】実施例22～24

## 含有率の異なるジクロフェナクナトリウム含有カプセルの調製

表5に示すPLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量178000)をアセトンに溶解して5%溶液(6℃)とした。この溶液に表5に示すジクロフェナクナトリウム(DFN a、平均粒径1.85 $\mu$ m)を添加し溶解した。この液を6℃の流動パラフィン70gに添加し、30秒間プロペラで攪拌してエマルジョンを形成した。このエマルジョンを1.5kgの流動パラフィンに攪拌しながら添加し、3時間攪拌した。この間液温を6℃から50℃に徐々に上昇させ、エマルジョン中のアセトンを抽出して揮散し、マイクロカプセル化を行った。45～250 $\mu$ mで篩過した後、ヘキサンで繰り返し洗浄し、減圧乾燥後、表5に示す含有率(W/W%)及び平均粒径を有するDFNa含有マイクロカプセルを得た。

## 【0031】

## 【表5】

	PLGA量 (g)	アセトン量 (g)	DFNa量 (g)	DFNa 含有率 (%)	平均粒径 ( $\mu$ m)
実施例22	1.0	19.0	0.1	6.5	89.9
実施例23	1.0	19.0	0.2	10.4	63.8
実施例24	1.0	19.0	0.4	17.5	79.1

## 【0032】実施例25

## DFNa含有マイクロカプセルの調製

PLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量178000)4.5gを塩化メチレン40.5gに溶解して10%溶液とした。この溶液にDFNa(平均粒径1.85 $\mu$ m)0.5gを添加して懸濁した。この懸濁液を予め調製した1.57%ポリビニルアルコール、27.0%塩化カルシウム水溶液76.4gに添加し、1分間プロペラで攪拌してO/W型エマルジョンを形成した。このエマルジョンを6.6lの精製水に攪拌しながら添加し、エマルジョン中の塩化メチレンを抽出して揮散し、マイクロカプセル化を行った。30分間攪拌後、45～250 $\mu$ mで篩過し、減圧乾燥後DFNa含有のマイクロカプセル(DFNa含有率8.3%(W/W)、平均粒径67.9 $\mu$ m)を得た。

## 【0033】試験例5

## DFNa含有マイクロカプセルの放出試験

実施例22～25で得られたDFNa含有マイクロカプセル(DFNa2mg相当量)をpH6.8のリン酸緩衝液10mlに添加し、経時的な溶出量を測定した。結果を図7及び図8に示す。図7より、マイクロカプセル中のD

FNaの含有率を変更することにより、DFNaの放出速度を調節することが可能であることが確認された。

## 【0034】試験例6

## DFNa含有マイクロカプセルの薬物動態試験

実施例25で得られたDFNa含有マイクロカプセル(平均粒径67.9 $\mu$ m)を試験例1と同じ注射用分散媒に懸濁し、ウサギ膝関節内に注射投与して(DFNaとして10mg)、滑膜及び周辺組織中の経時的なDF量を測定した。また対照として、DFNaの生理食塩水溶液(DFNaとして1mg)を注射投与して測定した。結果を図9に示す。DFNaの生理食塩水溶液では滑膜及びその周辺組織中にDFの存在が認められなかった。一方実施例25のDFNa含有マイクロカプセルは長期間にわたりDFが存在しており、DFNa含有マイクロカプセルは関節内投与により、滑膜及びその周辺組織に付着または取り込まれ、長期間にわたってDFNaが放出、残存することが確認された。

## 【0035】実施例26

## メトトレキサート含有マイクロカプセルの調製

PLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量57600)1.8gを塩化メチレン7.2gに溶解

して20%溶液とした。この溶液にメトトレキサート(MTX、平均粒径 $8.89\mu\text{m}$ )0.2gを添加して懸濁した。この懸濁液を予め調製した1.57%ポリビニルアルコール、27.0%塩化カルシウム水溶液13.2gに添加し、1分間プロペラで攪拌してO/W型エマルジョンを形成した。このエマルジョンを1.3lの精製水に攪拌しながら添加し、エマルジョン中の塩化メチレンを抽出して揮散し、マイクロカプセル化を行った。30分間攪拌後、 $45\sim 250\mu\text{m}$ で篩過し、減圧乾燥後MTX含有マイクロカプセル(平均粒径 $65.1\mu\text{m}$ 、MTX含有率11.9%(W/W))を得た。

#### 【0036】試験例7

MTX含有マイクロカプセルの放出試験

実施例26で得られたMTX含有マイクロカプセル(MTX2mg相当量)をpH7.5のリン酸緩衝液10mlに添加し、経時的な溶出量を測定した。結果を図10に示す。図10より、マイクロカプセルからMTXが長期間にわたり放出されていることが確認された。

#### 【0037】試験例8

MTX含有マイクロカプセルの薬物動態試験

実施例26で得られたMTX含有マイクロカプセルを試験例1と同じ注射用分散媒に懸濁し、ウサギ膝関節内に注射投与して(MTXとして1mg)、滑膜及び周辺組織中の経時的なMTX量を測定した。また対照として、MTXをpH7.5のリン酸緩衝液に溶解し、同様に注射投与した(MTXとして1mg)。結果を図11に示す。MTXのリン酸緩衝液溶液では滑膜及びその周辺組織中にMTXの存在が認められなかった。一方実施例26のMTX含有マイクロカプセルは長期間にわたりMTXが存在しており、MTX含有マイクロカプセルは関節内投与により、滑膜及びその周辺組織に付着または取り込まれ、長期間にわたってMTXが放出、残存することが確認された。

#### 【0038】実施例27

シクロフォスファミド含有マイクロカプセルの調製  
PLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量57600)3.2gを塩化メチレン13.2gに溶解して20%溶液とした。この溶液にシクロフォスファミド0.8gを添加して溶解した。この溶液を予め調製した1.57%ポリビニルアルコール、27.0%塩化カルシウム水溶液23.2g中に添加して1分間プロペラで攪拌し、O/W型エマルジョンを形成した。かかるエマルジョンを2.6lの精製水に攪拌しながら添加し、エマルジョン中の塩化メチレンを水相に抽出して揮散し、マイクロカプセル化を行った。30分間攪拌後 $45\sim 250\mu\text{m}$ で篩過し、減圧乾燥後シクロフォスファミド含有のマイクロカプセル(シクロフォスファミド含有率17.2%(W/W))を得た。

#### 【0039】試験例9

シクロフォスファミド含有マイクロカプセルの薬物動態

#### 試験

実施例27で得られたシクロフォスファミド含有マイクロカプセルを試験例1と同じ注射用分散媒に懸濁し、ウサギ膝関節内に注射投与して(シクロフォスファミドとして10mg)、滑膜及び周辺組織中の経時的なシクロフォスファミド量を測定した。また対照として、市販の注射剤(水溶液、シクロフォスファミドとして10mg)を同様に注射投与した。結果を図12に示す。シクロフォスファミドの市販の注射剤では滑膜及びその周辺組織中にシクロフォスファミドの存在が認められなかった。一方実施例27のシクロフォスファミド含有マイクロカプセルは長期間にわたりシクロフォスファミドが存在しており、シクロフォスファミド含有マイクロカプセルは関節内投与により、滑膜及びその周辺組織に付着または取り込まれ、長期間にわたってシクロフォスファミドが放出、残存することが確認された。

#### 【0040】実施例28

D-ペニシラミン含有マイクロカプセルの調製

PLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量57600)3.2gを塩化メチレン13.2gに溶解して20%溶液とした。この溶液にD-ペニシラミン0.8gを添加して懸濁した。この懸濁液を予め調製した1.57%ポリビニルアルコール、27.0%塩化カルシウム水溶液23.2g中に添加して1分間プロペラで攪拌し、O/W型エマルジョンを形成した。このエマルジョンを2.6lの精製水に攪拌しながら添加し、エマルジョン中の塩化メチレンを水相に抽出して揮散し、マイクロカプセル化を行った。30分間攪拌後、 $45\sim 250\mu\text{m}$ で篩過し、減圧乾燥後D-ペニシラミン含有のマイクロカプセル(D-ペニシラミン含有率16.3%(W/W))を得た。

#### 【0041】実施例29(ヒアルロン酸ナトリウム含有マイクロカプセルの調製)

PLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量178000)4.5gを塩化メチレン40.5gに溶解し、この液に微粉碎したヒアルロン酸ナトリウム(粘度平均分子量約100万、平均粒径 $5.08\mu\text{m}$ )500mgを均一に懸濁させた。このヒアルロン酸懸濁液をポリビニルアルコール・塩化カルシウム水溶液(ポリビニルアルコール1.57%、塩化カルシウム27.0%)76.4gにプロペラで攪拌(1000rpm)しながら加え乳化させた。次いでこの乳化液を精製水6.6lにプロペラで攪拌(700rpm)しながら加え、30分間攪拌してマイクロカプセルを生成させた。このマイクロカプセルを浮取り、精製水で洗浄したのち乾燥させ、ヒアルロン酸含有マイクロカプセルを得た。得られたマイクロカプセルは平均粒径 $80\mu\text{m}$ の粉末でありヒアルロン酸ナトリウム含量は5.8%(W/W)であった。

#### 【0042】実施例30(蛍光標識ヒアルロン酸ナトリ



#### ウム含有マイクロカプセルの調製)

生体内に存在するヒアルロン酸ナトリウムと区別するため蛍光物質(フルオレセシアン)で標識したヒアルロン酸ナトリウム(粘度平均分子量約100万、平均粒径 $5.01\mu\text{m}$ )を用い、実施例29と同様の方法によりマイクロカプセルを得た。PLGAは組成比50/50(モル比)、重量平均分子量10000のものを用いた。蛍光標識ヒアルロン酸の含量は理論値が10%(W/W)のものについて調製を行った結果マイクロカプセルが得られ、実際の蛍光標識ヒアルロン酸含量は7.3%(W/W)であった。

#### 【0043】実施例31(蛍光標識ヒアルロン酸ナトリウム含有マイクロカプセルの調製)

PLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量57600)0.9gをアセトン12gに溶解し、この液に微粉砕した蛍光標識ヒアルロン酸(粘度平均分子量約100万、平均粒径 $5.01\mu\text{m}$ )600mgを均一に懸濁させた。この懸濁液を流動パラフィン70g中へ、6℃の条件でプロペラで攪拌(1500rpm)しながら加え乳化させた。次いでこの乳化液を流動パラフィン1500g中へ、35℃の条件でプロペラで攪拌(800rpm)しながら加え、60分間攪拌したのちマイクロカプセルを生成させた。このマイクロカプセルを浮取り、n-ヘキサンで洗浄したのち乾燥させ、蛍光標識ヒアルロン酸含有マイクロカプセルを得た。得られたマイクロカプセルは平均粒径 $4.0\mu\text{m}$ の粉末であり、蛍光標識ヒアルロン酸ナトリウム含量は40.2%(W/W)であった。

#### 【0044】試験例10(蛍光標識ヒアルロン酸ナトリウム含有マイクロカプセルの放出試験)

実施例30及び31から得られたマイクロカプセル(蛍光標識ヒアルロン酸2mg相当量)を精製水3ml中に入れ経時的な溶出量を測定した。その結果をそれぞれ図13に示す。その結果、蛍光標識ヒアルロン酸の含量の低いマイクロカプセルの方が放出が遅いことが示唆された。

#### 【0045】試験例11(蛍光標識ヒアルロン酸ナトリウム含有マイクロカプセルの薬物動態試験)

実施例30及び31で調製したマイクロカプセル6mgを試験例1と同じ注射用分散媒に懸濁させてウサギ膝関節内に投与し、経時的に膝関節内に残存する蛍光標識ヒアルロン酸を定量し、in vivoでの薬物滞留性を測定した。対照として蛍光標識ヒアルロン酸水溶液(1.0%:W/V)3mgを投与した。結果を図14に示す。蛍光標識ヒアルロン酸水溶液に比べ蛍光標識ヒアルロン酸含有マイクロカプセルを投与した場合には、膝関節内での蛍光標識ヒアルロン酸量が持続し、in vitroでの放出の遅い蛍光標識ヒアルロン酸含有マイクロカプセルを投与した場合は、さらに長期にわたり蛍光標識ヒアルロン酸量が持続している。したがってヒアルロン酸含有マイクロカプセルは、ヒアルロン酸の放出を制御すること

によりin vivoでの持続期間を調節することができることが確認された。

#### 【0046】実施例32(酢酸デキサメタゾン含有ゼラチンマイクロカプセルの調製)

ゼラチン3.3gを精製水10mlに加え、70℃の条件下でゼラチンを溶解させた。この液に酢酸デキサメタゾン0.37gを加えよく分散させた後、予め70℃に加熱した流動パラフィン200ml中に加え、プロペラで5分間攪拌しエマルションを形成させた。このエマルションをプロペラで攪拌しながら、5℃まで冷却し、マイクロカプセルを生成させた。30分間攪拌後マイクロカプセルを浮取り、n-ヘキサンで洗浄した。これを乾燥させ、マイクロカプセルを得た。

#### 【0047】実施例33(フルルビプロフェン含有マイクロカプセルの調製)

PLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量57600)2.25gを塩化メチレン20.25gに溶解して10%溶液とした。この溶液にフルルビプロフェン0.25gを添加し溶解させた。この液を予め調製した1%ポリビニルアルコール水溶液67gに添加し、1分間プロペラで攪拌してO/W型エマルションを形成した。このエマルションを精製水3750gに攪拌しながら添加し、エマルション中の塩化メチレンを抽出して揮散しマイクロカプセル化を行った。25℃で30分間、35℃で60分間攪拌後、 $45\sim 250\mu\text{m}$ で篩過し減圧乾燥後フルルビプロフェン含有マイクロカプセル(フルルビプロフェン含有率8.2%(w/w))を得た。

#### 【0048】実施例34(フルルビプロフェン アキセチル含有マイクロカプセルの調製)

PLGA(組成比50/50(モル比)、重量平均分子量57600)2.25gを塩化メチレン20.25gに溶解して10%溶液とした。この溶液にフルルビプロフェン アキセチル0.25gを添加し溶解させた。この液を予め調製した1%ポリビニルアルコール水溶液67gに添加し、1分間プロペラで攪拌してO/W型エマルションを形成した。このエマルションを精製水3750gに攪拌しながら添加し、エマルション中の塩化メチレンを抽出して揮散しマイクロカプセル化を行った。25℃で30分間、35℃で60分間攪拌後、 $45\sim 250\mu\text{m}$ で篩過し減圧乾燥後フルルビプロフェン アキセチル含有マイクロカプセル(フルルビプロフェン アキセチル含有率10.3%(w/w))を得た。

#### 【0049】

【発明の効果】本発明の関節疾患治療用関節内投与製剤は、関節内に投与することにより、薬物を含むマイクロカプセルが滑膜及びその周辺組織に付着または取り込まれ、徐々に薬物を放出する。このため薬物の水溶液を投与した場合に比べて長期間にわたり関節内に薬物が残留し、滑膜組織の炎症及びそれにより起こる関節の疼痛、

機能低下に対して必要な期間薬効を持続することができ、さらに標的部位に移行する量が多いため、少量の投与で薬効を発揮することができ、全身的な副作用を生じることがほとんどない。

【図面の簡単な説明】

【図1】プロピオン酸ベクロメタゾン含有マイクロカプセル及びプロピオン酸ベクロメタゾン原末を膝関節内に投与した場合の、滑膜及びその周辺組織中のプロピオン酸ベクロメタゾン量を示したグラフである。

【図2】スプレードライ法により調製したプレドニゾン含有マイクロカプセルの、pH6.8リン酸緩衝液中におけるプレドニゾンの放出曲線を示すグラフである。

【図3】リン酸デキサメタゾンナトリウム含有率の異なるマイクロカプセルの、pH7.5リン酸緩衝液中におけるリン酸デキサメタゾンナトリウムの放出曲線を示すグラフである。

【図4】分子量の異なる乳酸・グリコール酸コポリマーを用いたリン酸デキサメタゾンナトリウム含有マイクロカプセルの、pH7.5リン酸緩衝液中における放出曲線を示すグラフである。

【図5】組成比の異なる乳酸・グリコール酸コポリマーを用いたリン酸デキサメタゾンナトリウム含有マイクロカプセルの、pH7.5リン酸緩衝液中における放出曲線を示すグラフである。

【図6】リン酸デキサメタゾンナトリウム含有マイクロカプセル及びリン酸デキサメタゾンナトリウムの市販注射剤をウサギの膝関節内に投与した場合の、滑膜及び周辺組織中のリン酸デキサメタゾンナトリウム量を示した

グラフである。

【図7】ジクロフェナクナトリウム含有率の異なるマイクロカプセルの、pH7.5リン酸緩衝液中における放出曲線を示すグラフである。

【図8】ジクロフェナクナトリウム含有マイクロカプセルの、pH7.5リン酸緩衝液中における放出曲線を示すグラフである。

【図9】ジクロフェナクナトリウム含有マイクロカプセル及びジクロフェナクナトリウム生理食塩水溶液をウサギの膝関節内に投与した場合の、滑膜及び周辺組織中のジクロフェナク量を示したグラフである。

【図10】メトトレキサート含有マイクロカプセルのpH7.5のリン酸緩衝液中における放出曲線を示すグラフである。

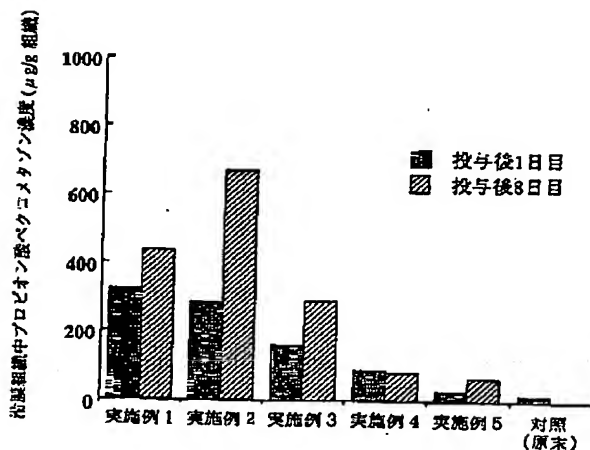
【図11】メトトレキサート含有マイクロカプセル及びメトトレキサートのpH7.5リン酸緩衝溶液をウサギの膝関節内に投与した場合の、滑膜及び周辺組織中のメトトレキサート量を示したグラフである。

【図12】シクロフォスファミド含有マイクロカプセル及びシクロフォスファミドの市販注射剤をウサギの膝関節内に投与した場合の、滑膜及び周辺組織中のシクロフォスファミド量を示したグラフである。

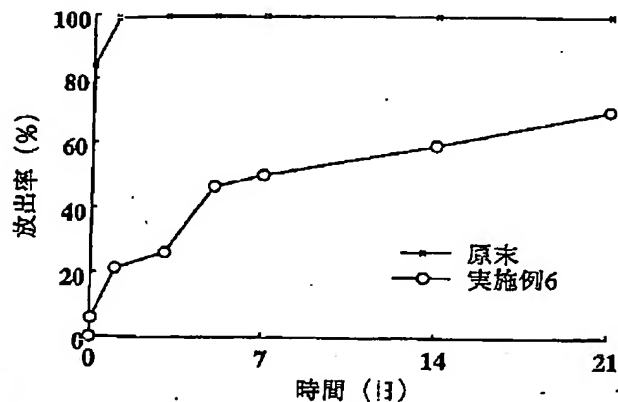
【図13】蛍光標識ヒアルロン酸含有マイクロカプセルの、水への放出曲線を示すグラフである。

【図14】蛍光標識ヒアルロン酸水溶液及び蛍光標識ヒアルロン酸含有マイクロカプセルをウサギの膝関節に投与した場合の、膝関節内に残存する蛍光標識ヒアルロン酸量を示すグラフである。

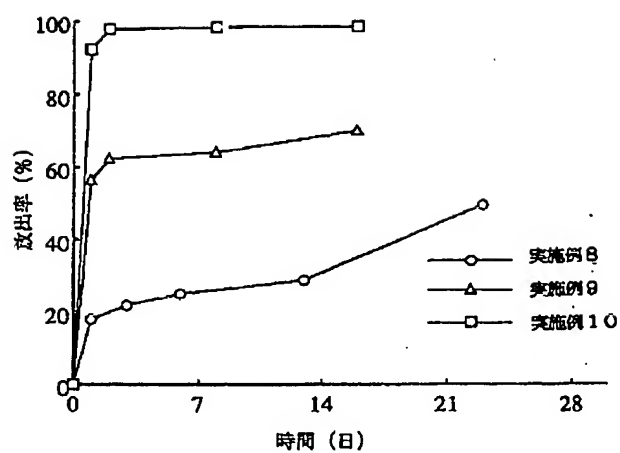
【図1】



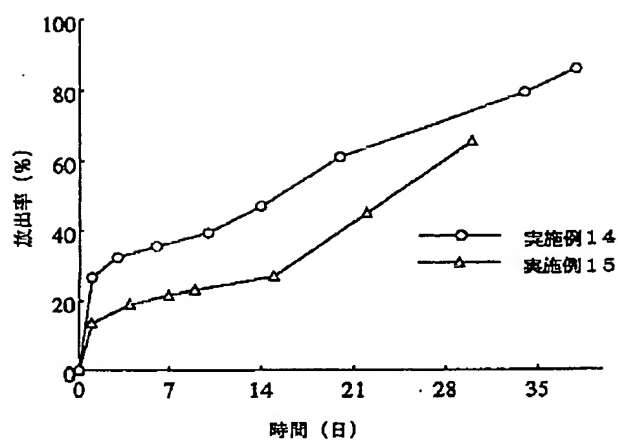
【図2】



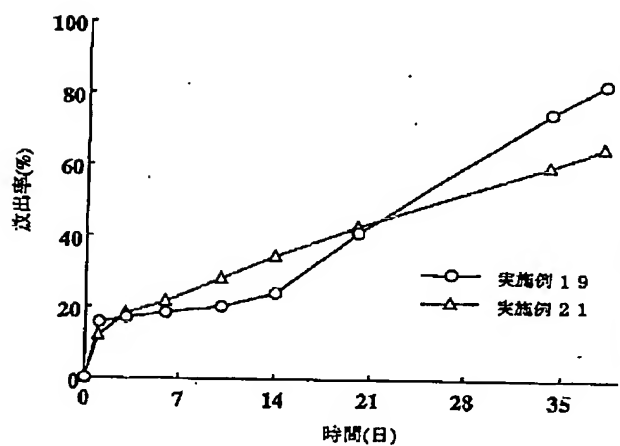
【図3】



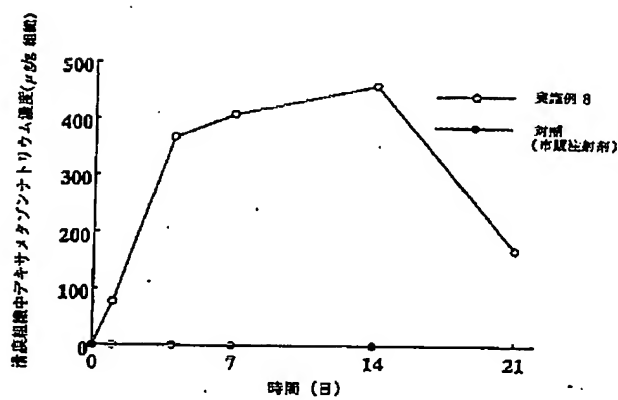
【図4】



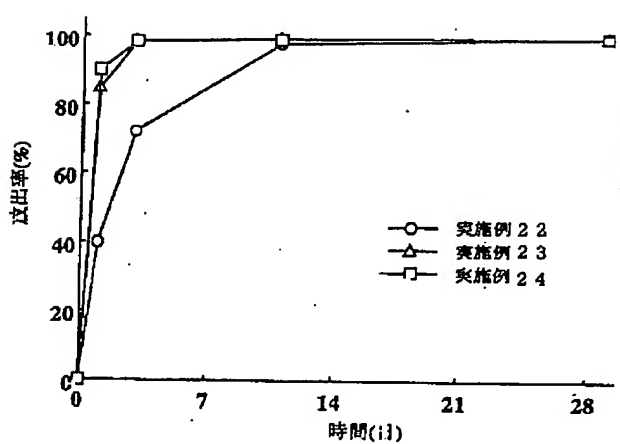
【図5】



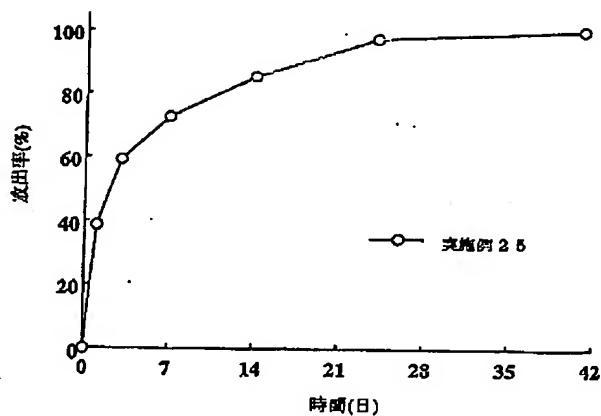
【図6】



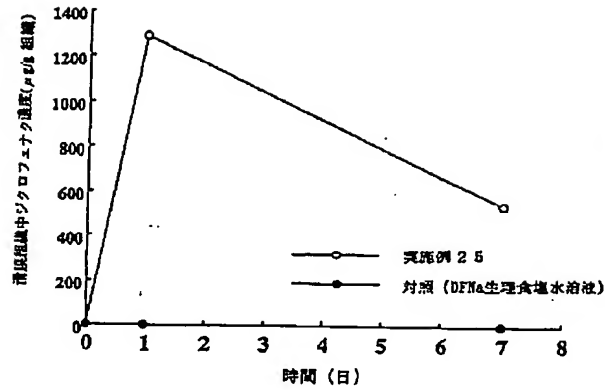
【図7】



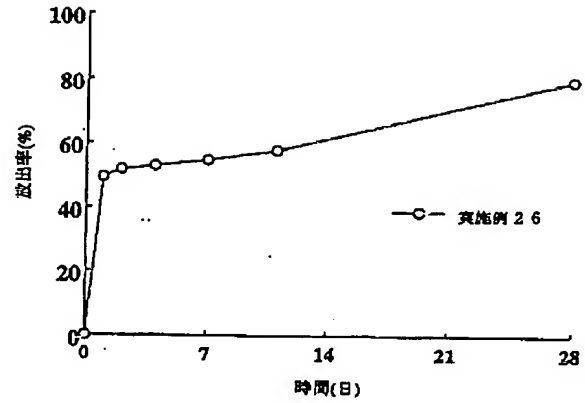
【図8】



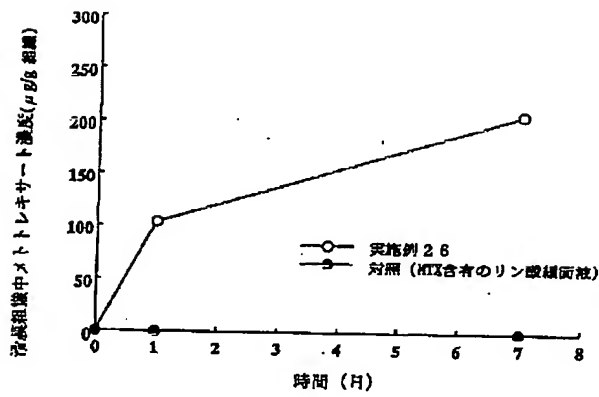
【図9】



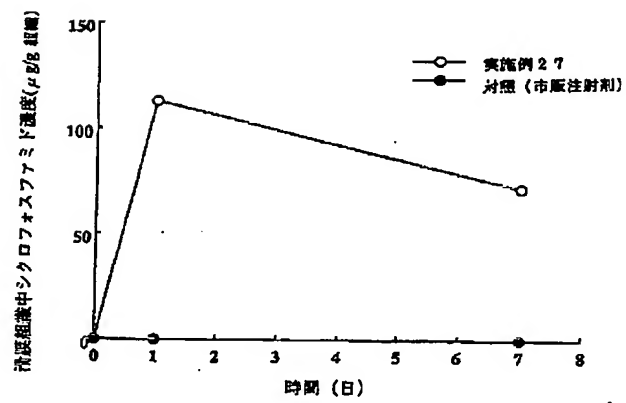
【図10】



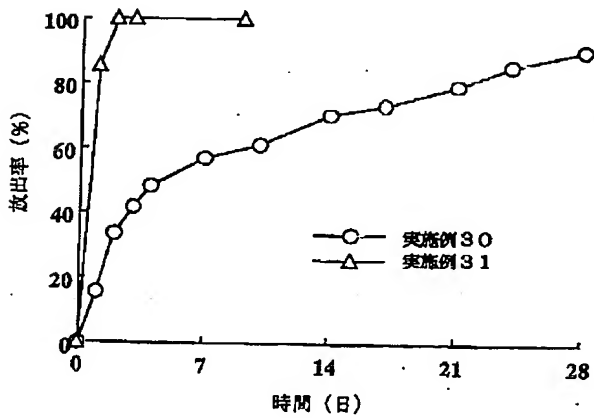
【図11】



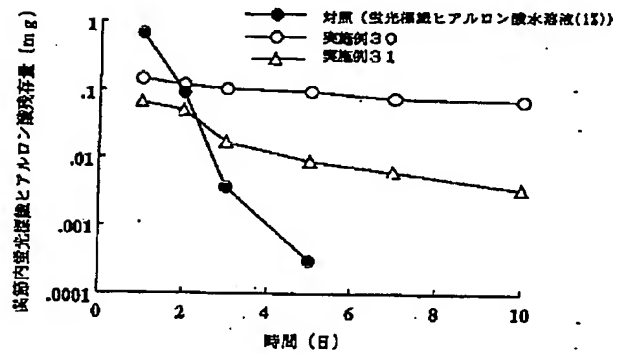
【図12】



【図13】



【図14】



## フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/715

6 0 3

A 6 1 K 31/715

6 0 3

31/73

31/73

31/765

31/765

31/78

31/78

47/30

47/30

C

(72)発明者 笠井 収一

千葉県成田市吾妻 2 - 2 - 11 - 102

(72)発明者 今森 勝美

千葉県四街道市下志津新田 2521 - 86

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**